

*На правах рукописи*



Горбунов Александр Николаевич

**ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИЕ КАЛИКСАРЕНЫ:  
ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА И РЕЦЕПТОРНЫЕ СВОЙСТВА**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре химии нефти и органического катализа Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научный руководитель: кандидат химических наук  
**Вацуро Иван Михайлович**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
**Масленникова Вера Ивановна**  
профессор кафедры органической химии института биологии и химии, ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет»

доктор химических наук, профессор  
**Моржерин Юрий Юрьевич**  
главный научный сотрудник кафедры технологии органического синтеза химико-технологического института, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук


Защита состоится « 2 » декабря 2016 г. в 12 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 501.001.97 при Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке МГУ имени М.В.Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 и на сайте Химического факультета <http://www.chem.msu.ru>

Автореферат диссертации размещен на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak.ed.gov.ru](http://vak.ed.gov.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » октября 2016 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета Д 501.001.97  
кандидат химических наук



Синикова Н.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Исследования, связанные с предорганизацией нескольких рецепторных групп на единой молекулярной платформе и изучением свойств полученных полифункциональных производных, на протяжении уже нескольких десятилетий составляют одно из бурно развивающихся направлений супрамолекулярной химии. Неослабевающий интерес ученых к таким исследованиям обусловлен, с одной стороны, высокими эффективностью и селективностью созданных полифункциональных рецепторных/сенсорных (супра)молекулярных систем, а с другой стороны – широким кругом нерешенных задач, связанных с обнаружением и определением заряженных и нейтральных субстратов, повышением эффективности и селективности катализаторов, поиском нетоксичных средств доставки контрастных веществ и лекарственных препаратов при диагностике и терапии различных заболеваний и т.д.

Благодаря уникальным конформационным свойствам и доступности методов исчерпывающей и селективной модификации, молекулярные платформы каликсаренов предоставляют широкие возможности для комбинирования и пространственной предорганизации нескольких (различных) рецепторных функций. В последнее десятилетие спектр эффективных методов химической модификации каликсаренов пополнился катализируемым Cu(I) циклоприсоединением азидов к алкинам (CuAAC). Образующиеся в таких реакциях 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы оказались чрезвычайно удобными линкерами для закрепления в макроциклах функциональных и рецепторных групп различной природы. Несмотря на значительное число опубликованных работ, связанных с получением триазолсодержащих каликсаренов, влияние предорганизации нескольких азидных/ацетиленовых групп в каликсаренах на ход реакций CuAAC практически не изучено. Кроме того, собственная рецепторная способность формируемых в таких синтезах олиготриазольных рецепторных сайтов исследована лишь для ограниченного набора производных.

**Целями настоящей работы** являлись:

- выявление и детальное изучение особенностей протекания реакций CuAAC с участием каликсаренов, содержащих различное число пропаргильных групп;
- расширение спектра доступных триазолсодержащих соединений при введении в реакции CuAAC пропаргилированных каликсаренов и азидов, несущих дополнительные функциональные группы;
- изучение рецепторной активности полученных соединений в отношении катионов ряда металлов.

**Научная новизна работы.** Из пропаргильных эфиров каликс[4]- и каликс[6]аренов в реакциях CuAAC получена серия ранее не известных конформационно предорганизованных

производных, содержащих нефункциональные, рецепторные и флуорофорные группы в триазольных гетероциклах.

Обнаружена беспрецедентная селективность протекания реакций CuAAC с участием пропаргилированных каликсаренов – в реакции с азидами, взятыми в недостатке, в первую очередь вступают все доступные ацетиленовые группы одной молекулы. Установлены факторы как способствующие, так и препятствующие селективному протеканию реакций CuAAC с участием пропаргилированных каликсаренов.

Экспериментально и теоретически исследованы наиболее вероятные причины селективного протекания реакций CuAAC. Эффективная передача двух атомов меди от вновь образованного двуядерного триазолидного медного комплекса к вступающей в реакцию CuAAC конформационно доступной пропаргильной группе той же молекулы каликсарена предложена в качестве процесса, обуславливающего каскадный характер и селективность протекания реакций CuAAC.

Реакции CuAAC впервые использованы при модификациях водорастворимых *n*-сульфокаликсаренов. Показано, что последовательные реакции пропаргилирования и CuAAC составляют эффективный способ получения не доступных в рамках известных синтетических подходов сульфированных макроциклов, содержащих различные функциональные группы.

В результате исследований ионофорной активности синтезированных соединений выявлена способность олиготриазольных сайтов каликсаренов эффективно связывать катионы ряда металлов, а также функционировать в составе гетеродитопных катионных рецепторов.

**Теоретическая и практическая значимость результатов работы.** Выявленная в работе взаимосвязь между структурными особенностями ацетиленовых субстратов, условиями проведения реакций и селективностью присоединения азидов к пропаргилированным каликсаренам, как ожидается, позволит осуществлять дизайн и оптимизировать методики получения новых полифункциональных триазолсодержащих каликсаренов, родственных им макроциклов, малых молекул и полимеров с прогнозируемой степенью модификации в реакциях CuAAC.

Разработанный подход к модификациям нижнего обода малотоксичных сульфированных каликсаренов открывает возможность получения практически неограниченного набора недоступных ранее водорастворимых полифункциональных макроциклов, перспективных для биомедицинского применения.

Результаты исследований способности триазолсодержащих каликсаренов связывать катионы могут быть использованы при разработке новых (супра)молекулярных рецепторов и сенсоров, молекулярных переключателей и логических устройств.

**Личный вклад автора** состоял в систематизации литературных данных, проведении синтезов, анализе составов реакционных смесей и строения продуктов реакций (по данным спектров ЯМР), регистрации и анализе спектров поглощения, флуоресценции (титрование) и

кругового дихроизма, интерпретации экспериментальных данных и результатов квантово-химических расчетов, подготовке материалов к публикации, представлении полученных результатов на конференциях.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

- Синтезы каликсаренов, содержащих различное число пропаргильных групп на нижнем ободе; получение триазолсодержащих каликсаренов в реакциях CuAAC.

- Селективность присоединения азидов к пропаргилированным каликсаренам; установление взаимосвязи между условиями проведения реакций, строением пропаргилированных каликсаренов и селективностью протекания реакций CuAAC; анализ наиболее вероятных причин селективного протекания реакций CuAAC с участием пропаргилированных каликсаренов.

- Разработка способа получения триазолсодержащих *n*-сульфокаликсаренов в последовательных реакциях пропаргилирования и CuAAC.

- Изучение способности синтезированных в работе триазолсодержащих каликсаренов связывать в комплексы катионы; исследование свойств каликсареновых гетеродитопных триазолсодержащих рецепторов.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на международных конференциях и симпозиумах: 6-й Международный симпозиум «Supramolecular Systems in Chemistry and Biology» (Страсбург, Франция, 2012), 12-я Международная конференция по каликсаренам «Calix 2013» (Сент-Джонс, Канада, 2013), 13-я Международная конференция по каликсаренам «Calix 2015» (Джиардини-Наксос, Италия, 2015).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 2 статьи в научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и тезисы 5 докладов на конференциях.

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Материал диссертации изложен на 212 страницах, содержит 20 таблиц, 93 схемы и 54 рисунка. Список цитируемой литературы включает 221 наименование.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

При разработке стратегий получения полифункциональных молекул на платформах каликсаренов и родственных макроциклов наибольшее значение имеют те синтетические методы органической химии, которые позволяют в мягких условиях и при отсутствии конкурирующих реакций вводить в молекулы самые разные заместители. Накопленные к настоящему времени литературные данные свидетельствуют о том, что реакция CuAAC – универсальный и мягкий способ получения полифункциональных молекул. Кроме того, образующиеся в реакциях CuAAC триазольные фрагменты способны участвовать в процессах молекулярного узнавания и формировать в молекулах самостоятельные рецепторные сайты.

Основными объектами исследований в настоящей работе стали каликсарены, модифицированные триазольными заместителями на нижнем ободе, и получаемые из доступных пропаргильных эфиров в реакциях CuAAC. Несмотря на то, что в реакциях CuAAC созданы каликсарены, содержащие разные функциональные заместители на нижнем ободе, сведения о рецепторной активности олиготриазольных сайтов таких молекул ограничены.

В связи с этим, в рамках первого направления работы получена широкая серия триазольных производных *n*-трет-бутилкаликсаренов, содержащих флуорофорные и дополнительные рецепторные группы. Синтезированные соединения изучены при связывании ионов переходных металлов и свинца, а также в качестве гетеродитопных рецепторов.

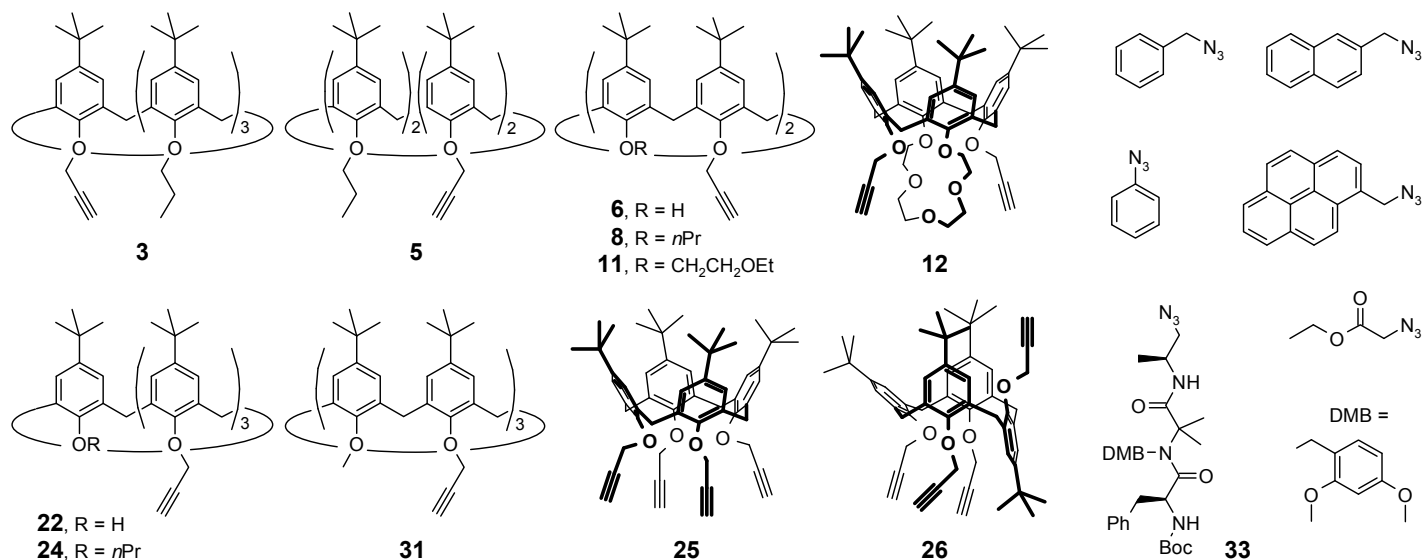
Второе направление работы связано с изучением влияния числа и взаимного расположения нескольких пропаргильных групп в каликсаренах на способность таких олиго(ацетиленов) селективно присоединять несколько молекул взятых в недостатке азидов в реакциях CuAAC и образовывать олиго(триазолы). Необходимость в таком исследовании связана с тем, что в литературе нет единого мнения о селективности и других особенностях присоединения азидов к олиго(алкинам) различного строения.

Третье направление работы – функционализация *n*-сульфокаликсаренов при использовании реакций CuAAC и изучение рецепторных свойств полученных водорастворимых триазольных производных.

## 1. Синтез триазолсодержащих *n*-трет-бутилкаликсаренов

Для получения триазолсодержащих производных в работе были использованы каликс[4]- и каликс[6]арены с различным числом пропаргильных групп на нижнем ободе и азиды, представленные на схеме 1 (приведены не все изученные в работе соединения, нумерация соединений соответствует нумерации в тексте диссертации). В большинстве случаев пропаргильные эфиры получали согласно опубликованным методикам.

Схема 1



Соединения **11** и **12** получены впервые в последовательных реакциях селективного алкилирования *n*-трет-бутилкаликс[4]арена 2-бромэтоксиэтаном или дитозилатом тетраэтиленгликоля и пропаргилирования. Строение соединений **11** и **12** подтверждено данными РСА (рис. 1).

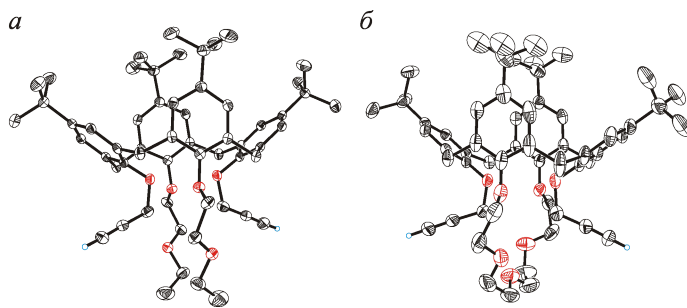
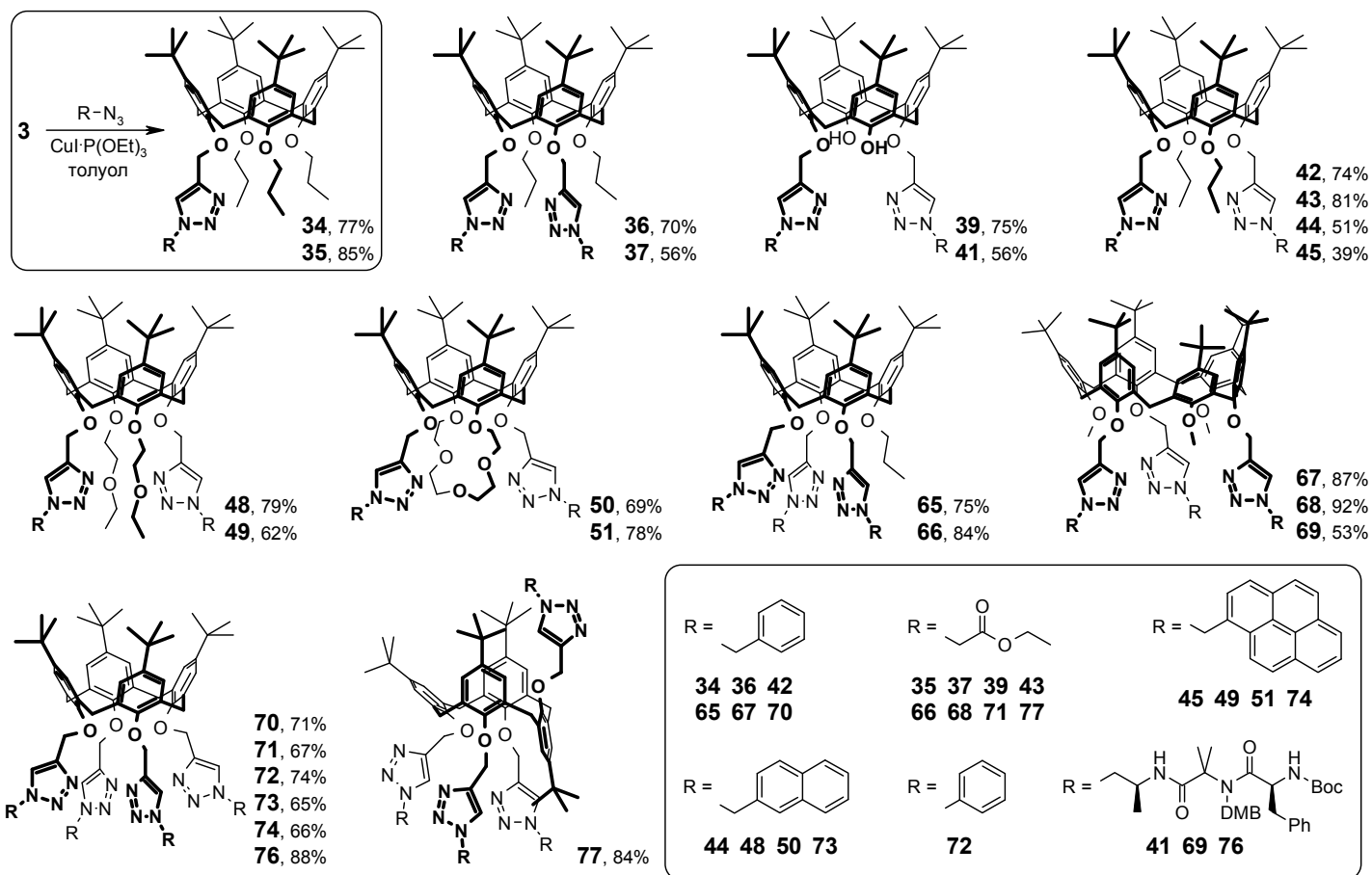


Рис. 1. Молекулярные структуры соединений **11** (а) и **12** (б).

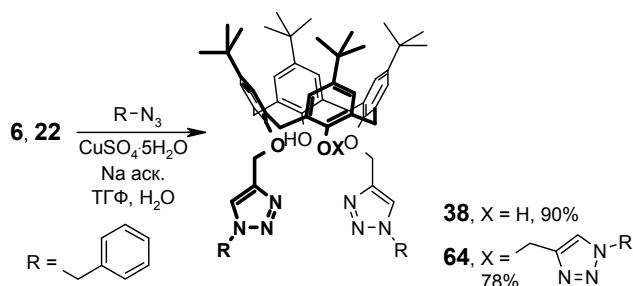
Реакции CuAAC между пропаргилированными каликсаренами и азидами проводили при нагревании в толуоле с использованием в качестве катализатора CuI·P(OEt)<sub>3</sub>. Таким способом были получены каликсарены с одним, двумя (проксимальными и дистальными), тремя и четырьмя (в конформациях конус и частичный конус) 1-*R*-4-триазолилметильными группами на нижнем ободе, содержащими сложноэфирные, бензильные, фенильные, флуорофорные нафталильные и пиреновые заместители, а также защищенные пептидные фрагменты (схема 2).

Схема 2



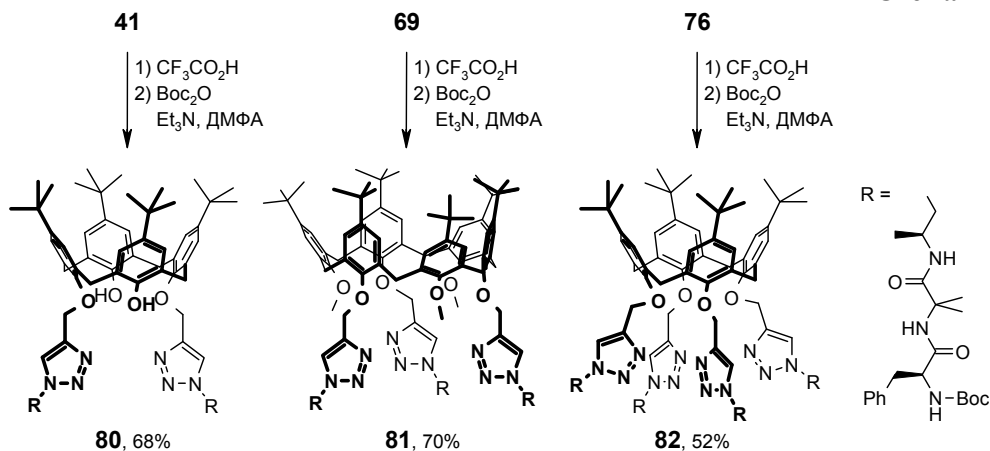
В выбранных условиях проведения реакций не удалось осуществить препаративные синтезы каликсаренов **38** и **64**, содержащих на нижнем ободе свободные гидроксильные группы и бензильные заместители в триазольных ядрах. В обоих случаях целевые соединения были выделены лишь с низким выходом. Причиной этого может быть образование в неполярной

### Схема 3



Большинство триазолсодержащих каликсаренов получены впервые и были охарактеризованы данными спектров ЯМР и масс-спектров. Структура каликсарена **49**, содержащего на нижнем ободе 1-(1-пиренил)метил-4-триазолилметильные и 2-этоксиэтильные группы, была установлена с использованием РСА (рис. 2).

Для соединений **41**, **69** и **76** разрешенные спектры ЯМР удалось зарегистрировать только при нагревании в ДМСО- $d_6$ . Для того чтобы уменьшить стерические отталкивания пептидных заместителей, диметоксибензильные группы в каликсаренах **41**, **69** и **76** удаляли при действии  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , а затем терминальные аминокруппы защищали (схема 4). Спектры ЯМР пептидокаликсаренов **80–82** хорошо разрешены при комнатной температуре ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ), что позволило изучить в дальнейшем рецепторные свойства этих соединений.



## 2. Особенности реакций CuAAC с участием пропаргилированных каликсаренов

В связи с тем, что опубликованы сведения как о возможности, так и о невозможности вовлечения в реакции CuAAC не всех, а лишь части ацетиленовых фрагментов олиго(алкинов), в настоящей работе изучены реакции CuAAC между каликсаренами, содержащими от двух до четырех по-разному предорганизованных пропаргильных групп, и азидами при мольном соотношении каликсарен/азид 1:1 (далее – эквимольные реакции).

На первом этапе работы в ходе изучения эквимольных реакций CuAAC между различными азидами и *n*-трет-бутилкаликс[4]ареном **25**, содержащим четыре пропаргильные группы на нижнем ободе (конформация конус), было обнаружено, что при комнатной

среде водородных связей  $\text{OH} \cdots \text{OR}$  на нижнем ободе каликсаренов, затрудняющих остаточные конформационные движения пропаргильных групп. Каликсарены **38** и **64** были получены с высокими выходами при замене  $\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$  системой  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /аскорбат натрия и проведении реакции в смеси полярных ТГФ и воды (схема 3).

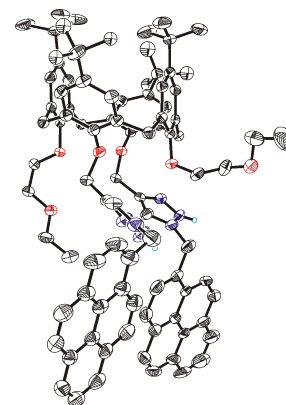


Рис. 2. Молекулярная структура бис(триазола) **49**.

### Схема 4



температуре реакции не идут, а при нагревании в разных условиях (табл. 1) образуются почти исключительно тетра(триазолы), и ~75% каликсарена **25** возвращаются неизменившимися (схема 5, статистически ожидаемое содержание тетра(триазолов) в смесях составляет ~2%, а содержание непрореагировавшего каликсарена **25** – ~37%). Состав смесей каликсаренов определяли по соотношениям интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  очищенных от солей  $\text{Cu}^+$  образцов. Пример полученного спектра ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 1, условия 4) и спектры соединений **25** и **70** приведены на рис. 3.

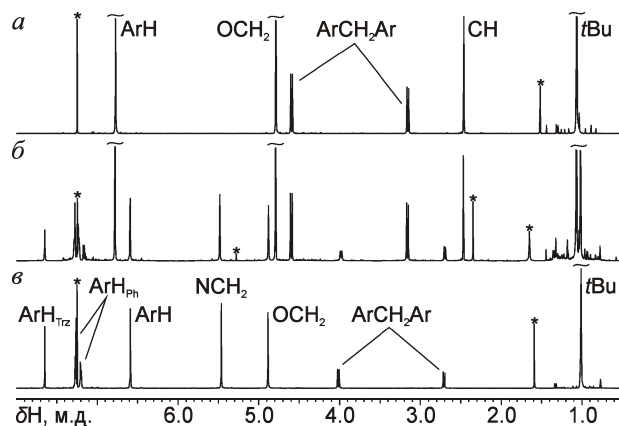


Рис. 3. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц) каликсарена **25** (а), смеси каликсаренов, полученной в эквимольной реакции каликсарена **25** и бензилазида (б), каликсарена **70** (в).

### Схема 5

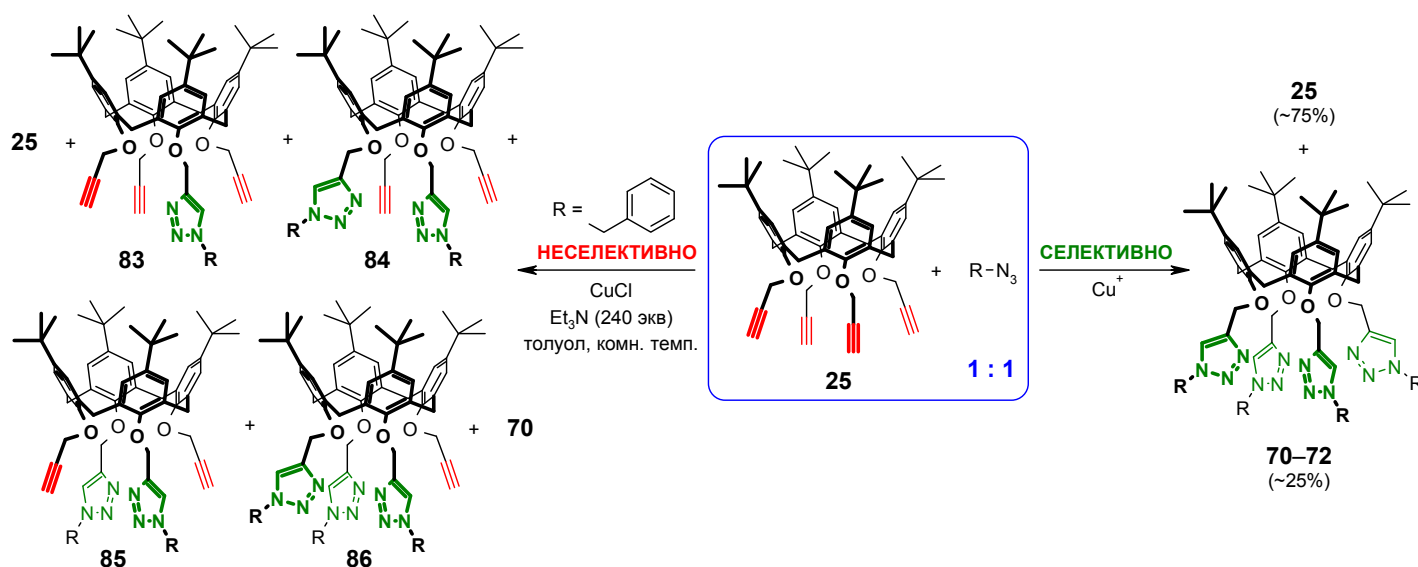


Таблица 1

Условия проведения эквимольных реакций CuAAC между каликсареном **25** и азидами; 15 мол. % катализатора, время реакции 5–7 ч,  $c(\mathbf{25}) = c(\text{азид}) = 0.01 \text{ M}$

№ п/п	Азид	Катализатор	Растворитель	Температура, °C
1	бензилазид	$\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$	толуол	110
2	бензилазид	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /аскорбат натрия	ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$	65
3	бензилазид	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$	толуол	110
4	бензилазид	$\text{CuI}$	толуол	110
5	этил-2-азидоацетат	$\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$	толуол	110
6	этил-2-азидоацетат	$\text{CuI}$	толуол	110
7	этил-2-азидоацетат	$\text{CuI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (20 экв на $\text{Cu}^+$ )	толуол	110
8	фенилазид	$\text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$	толуол	60

Эквимольная реакция CuAAC между каликсареном **25** и бензилазидом в толуоле при комнатной температуре в присутствии  $\text{CuI}$  и большого избытка триэтиламина (240 моль на 1 моль  $\text{Cu}^+$ ) проходит с потерей селективности (схема 5), что позволило выделить ацетилен/триазолсодержащие каликс[4]арены **83–86** и полностью охарактеризовать их.

Наряду с соединением **25**, другие синтезированные в работе пропаргилированные каликсарены, не содержащие дополнительные функциональные группы, также были изучены в эквимольных реакциях CuAAC с бензилазидом и этил-2-азидоацетатом (табл. 2).

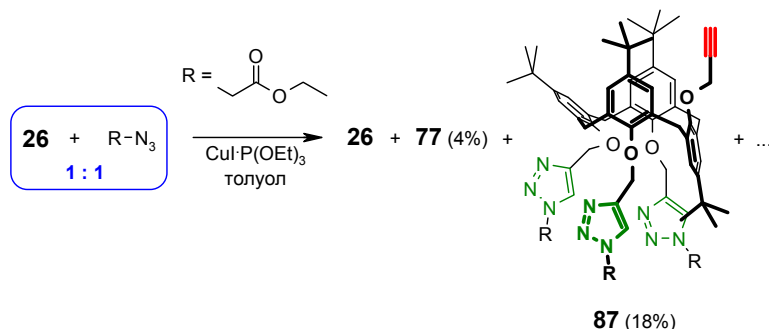
Таблица 2

Условия проведения эквимольных реакций CuAAC каликсаренов **5**, **6**, **8**, **22**, **24**, **26** и **31** с азидами (синтезы проводили при кипячении растворов в течение 7 ч); содержание основных продуктов реакций в смесях

Реакция	Катализатор, растворитель	Основной продукт реакции	Содержание основного продукта реакции, мол. %		
			эсп.	стат.	макс.
<b>5</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CuI·P(OEt) <sub>3</sub> (15%), толуол	<b>36</b>	35	31.8	50
<b>5</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CuI·P(OEt) <sub>3</sub> (15%), толуол	<b>37</b>	37	31.8	50
<b>6</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CuI·P(OEt) <sub>3</sub> (15%), толуол	сложная смесь веществ			
<b>6</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (20%)/аск. Na, ТГФ/Н <sub>2</sub> O	<b>38</b>	50	31.8	50
<b>8</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CuI·P(OEt) <sub>3</sub> (15%), толуол	<b>42</b>	50	31.8	50
<b>8</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CuI·P(OEt) <sub>3</sub> (15%), толуол	<b>43</b>	47	31.8	50
<b>22</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CuI·P(OEt) <sub>3</sub> (15%), толуол	сложная смесь веществ			
<b>22</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O (20%)/аск. Na, ТГФ/Н <sub>2</sub> O	<b>64</b>	27	8.5	33
<b>24</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CuI·P(OEt) <sub>3</sub> (15%), толуол	<b>65</b>	30	8.5	33
<b>24</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CuI·P(OEt) <sub>3</sub> (15%), толуол	<b>66</b>	25	8.5	33
<b>26</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CuI·P(OEt) <sub>3</sub> (15%), толуол	<b>87</b>	18	6.2	33
<b>31</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Ph	CuI·P(OEt) <sub>3</sub> (15%), толуол	<b>67</b>	15	8.5	33
<b>31</b> + N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CuI·P(OEt) <sub>3</sub> (15%), толуол	<b>68</b>	14	8.5	33

При взаимодействии проксимально дизамещенного каликсарена **5** с азидами содержание продуктов модификации обоих ацетиленовых фрагментов близко к статистическому, в то время как изомерный каликсарен **8** с дистальным расположением пропаргильных групп реагирует с образованием почти исключительно бис(триазолов). Присоединение трех молекул азидов к каликсарену **24** проходит более селективно, чем образование бис(триазолов) **36** и **37**, но менее селективно, чем присоединение двух молекул азидов к каликсарену **8**. Яркий пример селективности присоединения нескольких молекул азидов к олиго(алкинам) – эквимольная реакция между соединением **26** (*частичный конус*) и этил-2-азидоацетатом. В данном случае тетра(триазол) **77** был обнаружен лишь в небольшом количестве, а основным продуктом реакции оказался каликсарен **87** с *син*-расположением трех триазольных групп (схема 6).

Схема 6



В толуоле и при использовании  $CuI \cdot P(OEt)_3$  эквимольные реакции с участием соединений **6** и **22** дали сложные смеси веществ, однако в условиях препаративного синтеза каликсаренов **38** и **64** с высокой селективностью были получены бис- и трис(триазолы).

Каликс[6]арены **67** и **68** являются основными продуктами эквимольных реакций CuAAC с участием соединения **31**, однако селективность образования этих трис(триазолов) невысока. На селективность присоединения азидов в этом случае могут влиять внутримолекулярные  $\text{CH}_3 \cdots \pi$ -взаимодействия, которые ограничивают конформационную подвижность макроцикла.

Таким образом, селективность образования олиго(триазолов) в реакциях CuAAC между пропаргилированными каликсаренами и азидами зависит не столько от числа ацетиленовых фрагментов в макроциклах, сколько от их пространственного расположения на платформах каликсаренов и остаточной конформационной подвижности молекул.

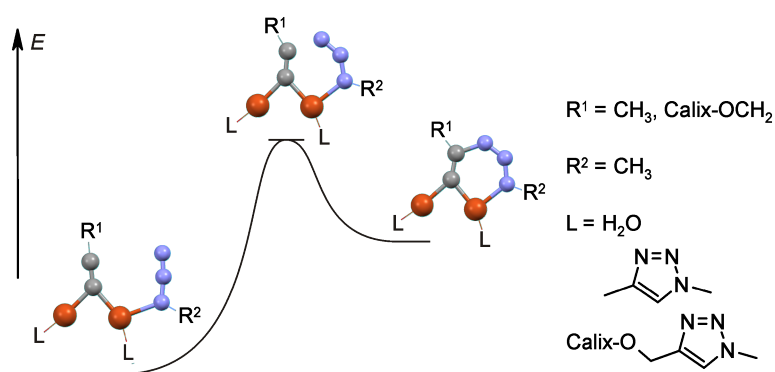


Рис. 4. Стадия образования шестичленного металацикла в реакциях CuAAC.

Для объяснения наблюдаемого селективного образования олиго(триазолов) в эквимольных реакциях предполагали значительное увеличение скоростей присоединения второй и последующих молекул азидов к олиго(ацетиленам). Теоретически (DFT B3LYP/def2-TZVP(-df)/LANL) исследовали возможность внутримолекулярной активации стадии формирования шестичленного металацикла (рис. 4) образовавшимися в полупродуктах реакции триазольными гетероциклами. Были изучены различные комбинации ацетиленовых и триазольных заместителей на нижнем ободе каликсаренов при внутримолекулярной стабилизации одного или обоих атомов меди одной, двумя и тремя триазольными группами. Оказалось, что такая активация возможна, однако рассчитанное максимальное снижение энергетического барьера составило всего  $\sim 1.5$  ккал/моль ( $\Delta E$  15.5 ккал/моль), что не может давать требуемого увеличения скорости реакции.

Эквимольные реакции CuAAC между соединением **25** и азидами, проведенные при 1–1000 мол. % катализатора, во всех случаях проходили селективно с образованием тетра(триазолов). Следовательно, локальное увеличение концентрации ионов  $\text{Cu}^+$  при их связывании триазольными группами вблизи вступающих в реакции ацетиленовых фрагментов также не является причиной селективного образования олиго(триазолов). Тем не менее, по данным спектров ЯМР, соединения **83–86** (формальные полупродукты превращения пропаргильного эфира **25** в тетра(триазол) **70**) способны образовывать комплексы с  $\text{Cu}^+$ . Неожиданные результаты дали исследования эквимольных реакций CuAAC между этими соединениями или их медными комплексами и бензилазидом в различных условиях (табл. 3). Оказалось, что присутствие на нижнем ободе каликсаренового макроцикла нескольких триазольных фрагментов не только не способствует протеканию реакций CuAAC с участием других ацетиленовых фрагментов молекулы, но, напротив, значительно снижает селективность образования олиготриазольных производных.

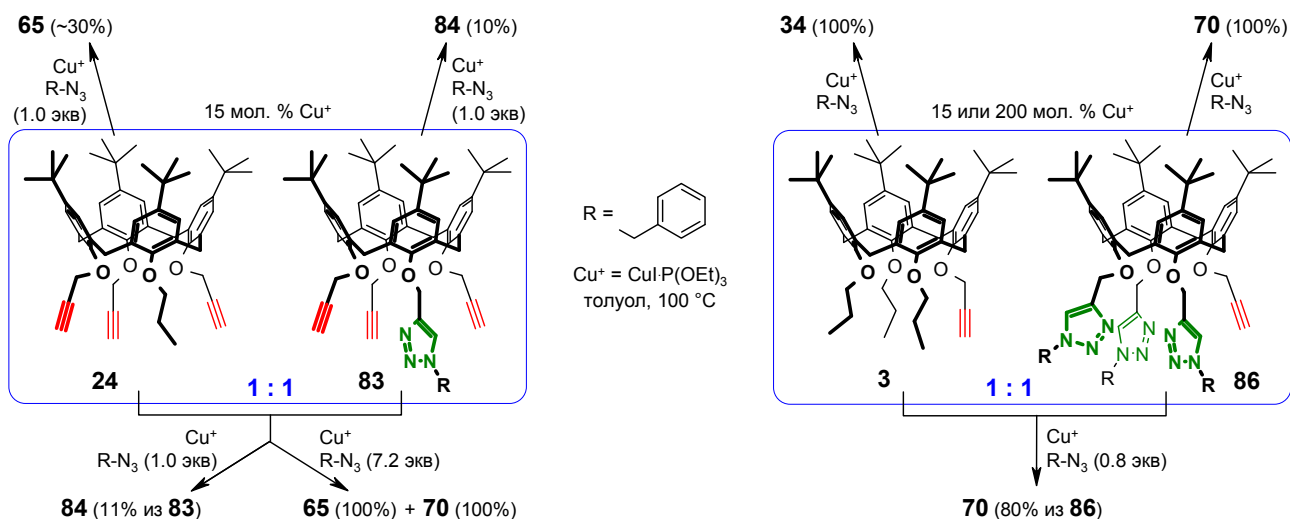
Таблица 3

Условия проведения эквимольных реакций между каликсаренами **83–86** и бензилазидом (толуол,  $\text{Cu}^+ = \text{CuI} \cdot \text{P}(\text{OEt})_3$ ,  $c(\text{каликсарен}) = c(\text{азид}) = 0.01 \text{ M}$ ); продукты реакций (содержание продуктов реакций, мол. %)

№ п/п	Условия проведения реакции	Исходный каликсарен			
		83	84	85	86
1	$\text{Cu}^+$ (15 мол. %), $\text{PhCH}_2\text{N}_3$ , комн. темп., 24 ч	нет	нет	нет	нет
2	$\text{Cu}^+$ (15 мол. %), $\text{PhCH}_2\text{N}_3$ , 100 °С, 7 ч	<b>84</b> (10)	<b>86</b> (12) <b>70</b> (6)	<b>86</b> (26) <b>70</b> (37)	<b>70</b> (100)
3	1) $\text{Cu}^+$ (200 мол. %), 100 °С, 2 ч или комн. темп. 72 ч 2) $\text{PhCH}_2\text{N}_3$ , комн. темп., 24 ч	нет	нет	нет	<b>70</b> (100)
4	1) $\text{Cu}^+$ (200 мол. %), 100 °С, 2 ч 2) $\text{PhCH}_2\text{N}_3$ , 100 °С, 8 ч	<b>84</b> (20) <b>70</b> (25)	<b>86</b> (29) <b>70</b> (34)		

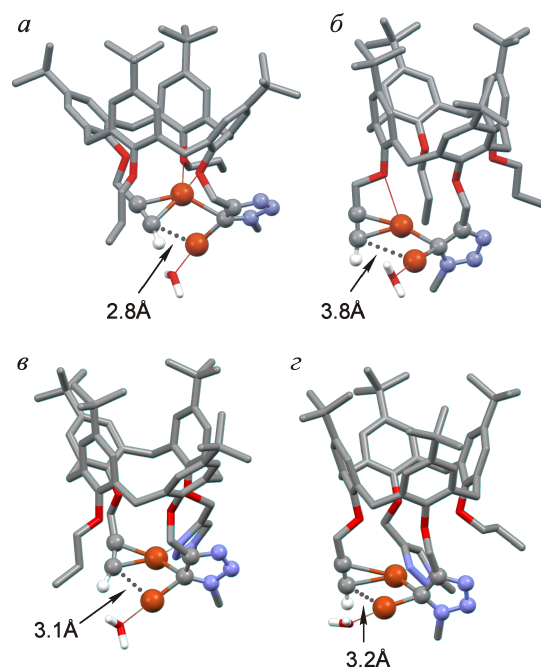
Так, при превращениях соединений **83–85** не наблюдали селективное образование тетра(триазола) **70** (табл. 3), а среди продуктов реакции эквимольной смеси трипропаргильных эфиров **83** и **24** и бензилазида (схема 7) был обнаружен только бис(триазол) **84**, образовавшийся с низким выходом из каликсарена **83**, в то время как соединение **24** осталось непрореагировавшим, хотя в отсутствие каликсарена **83** реагирует с 1 экв азида селективно. Следовательно, связывание ионов меди каликсареном **83** деактивирует катализатор как для меж-, так и для внутримолекулярных реакций  $\text{CuAAC}$ . При избытке азида (конкурирующий лиганд для  $\text{Cu}^+$ ), соединения **83** и **24** в смеси полностью превращаются в тетра- и трис(триазолы) **70** и **65**. В то же время, из эквимольной смеси соединений **86** и **3**, содержащих по одной ацетиленовой группе, в реакцию с небольшим недостатком азида (0.8 экв) вступает только триазолсодержащий каликсарен **86**. Таким образом, ни сами каликсарены, содержащие одновременно триазольные и ацетиленовые фрагменты (по крайней мере, соединения **83–85**), ни их медные комплексы не являются каталитически активными интермедиатами в многостадийном превращении пропаргильированного каликсарена **25** в тетра(триазол) **70**.

Схема 7



Движущей силой наблюдаемого селективного образования олиго(триазолов) в реакциях CuAAC может быть эффективный внутримолекулярный перенос ионов меди. В работе моделировали двужадерные медные комплексы, в которых может происходить перенос двух атомов меди от двужадерного медь-триазолидного интермедиата к вступающей в реакцию пропаргильной группе перед последними стадиями образования олиго(триазолов) из каликсаренов **8**, **5**, **24** и метилазида (рис. 5). Несмотря на то, что начальное приближение для расчета структур комплексов было задано вручную, во всех случаях  $\pi$ -координация первого атома меди тройной связью ацетиленовой группы сохранялась и после оптимизации геометрии, а второй атом меди оказывался приближенным к терминальному атому углерода ацетиленового фрагмента. Полученные в расчетах расстояния между атомами меди и терминальными ацетиленовыми атомами углерода хорошо коррелируют с экспериментальными данными о селективности протекания реакций: в эквимольных реакциях CuAAC с азидами каликсарен **8** с высокой селективностью переходит в бис(триазолы) **42** и **43**, в то время как каликсарен **5** присоединяет две молекулы азида значительно менее селективно (см. табл. 2).

На основании этих данных можно предположить, что эффективность внутримолекулярного переноса двух атомов меди определяется межъядерными расстояниями C–Cu в интермедиатах, которые, в свою очередь, зависят от взаимного расположения заместителей на нижнем ободе каликсарена и остаточной конформационной подвижности макроцикла. Предложенное простое (и относительно быстрое) моделирование внутримолекулярного переноса двух атомов меди позволяет объяснить селективное образование олиго(триазолов) в эквимольных реакциях CuAAC между азидами и каликсаренами **6**, **8**, **22**, **24** и **25**, и снижение или отсутствие селективности в аналогичных реакциях с участием соединений **5** и **31**. Тем не менее, предложенный эффективный внутримолекулярный перенос двух атомов меди не следует рассматривать как единственный процесс, определяющий селективность присоединения молекул азидов к одной и той же молекуле олиго(алкина) на протяжении всего каскада реакций CuAAC. На поздних стадиях реакции и другие факторы могут значительно ускорять превращения ацетиленовых фрагментов субстратов в триазольные. Об этом свидетельствует повышенная активность в реакциях CuAAC, обнаруженная для каликсарена **86**, в котором на нижнем ободе одновременно присутствуют один ацетиленовый и три триазольных фрагмента.



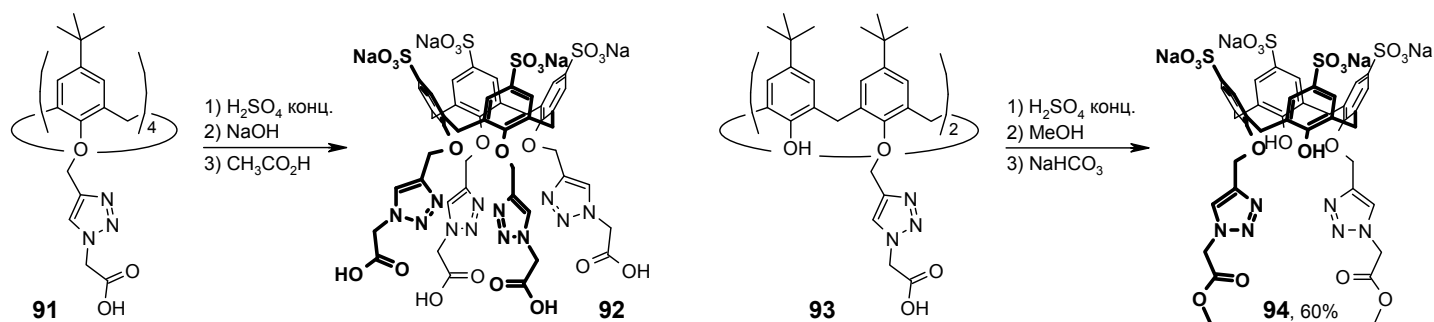
**Рис. 5.** Предполагаемые комплексы, в которых происходит перенос реакционного центра между предпоследней и последней стадиями присоединения азидов к молекулам каликсаренов **8** (а), **5** (б) и **24** (в, з).

### 3. Синтез триазолсодержащих *n*-сульфокаликсаренов

В настоящей работе изучены два подхода к получению каликсаренов, содержащих на нижнем ободе триазольные заместители, а на верхнем ободе – сульфо/сульфонатные группы. Первый подход состоит в сульфировании полученных на предыдущих этапах работы триазолсодержащих *n*-трет-бутилкаликсаренов. Второй подход включает получение сульфированных по верхнему ободу каликсаренов, содержащих свободные гидроксильные группы на нижнем ободе, и введение этих соединений в последовательные реакции пропаргилирования по нижнему ободу и CuAAC.

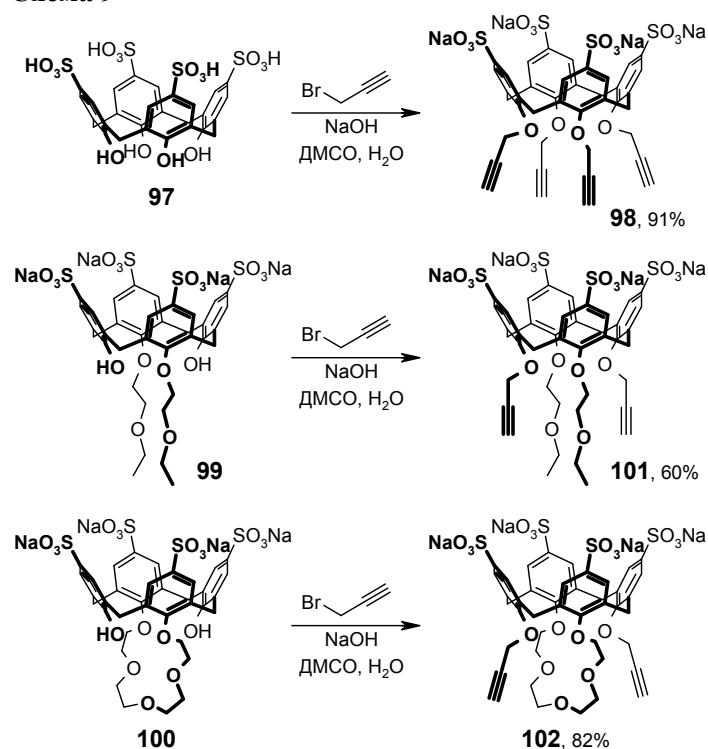
В рамках первого подхода подобрать условия *inco*-сульфирования верхнего обода удалось только для тетра- и дикарбоновых кислот **91** и **93**, полученных гидролизом сложных эфиров **71** и **39**. При этом примеси продуктов побочных реакций были успешно отделены только в случае производного дикарбоновой кислоты **93** после этерификации карбоксильных групп (схема 8).

Схема 8



В рамках второго подхода в качестве исходных соединений использовали *n*-сульфокаликс[4]арен **97** со свободным нижним ободом и каликсарены **99** и **100**, содержащие

Схема 9



этоксиэтильные и краун-5-эфирный фрагменты. Эти соединения вводили в реакции алкилирования пропаргилбромидом в присутствии NaOH в смеси ДМСО/вода. В результате впервые были получены полностью и частично пропаргиллированные по нижнему ободу *n*-сульфокаликс[4]арены **98**, **101** и **102**, закрепленные в конформации конус (схема 9).

*n*-Сульфокаликс[4]арены **98**, **101** и **102** вводили в реакции CuAAC с различными азидами. Синтезы проводили в смесях 1,4-диоксан/вода или этанол/вода при нагревании. В качестве катализатора использовали CuI·P(OEt)<sub>3</sub> (схема 10).



Таблица 4

Константы устойчивости ( $\log\beta$ ) и состав (лиганд:металл) катионных комплексов каликсаренов **44**, **45**, **73**, **74**, **105**; ацетонитрил/хлороформ (4:1) – для соединений **44**, **45**, ацетонитрил – для соединений **73**, **74**, вода/ацетонитрил (1:1) – для соединения **105**; флуориметрическое титрование,  $c(L) 1 \times 10^{-5} M$ , 25 °С

Катион	Каликсарен				
	44	45	73	74	105
Cr <sup>3+</sup>	6.5±0.1 (1:1)	<i>a</i>	<i>a</i>	7.4±0.3 (1:1)	
Mn <sup>2+</sup>	<i>a</i>	<i>б</i>	5.9±0.3 (1:1) 10.4±0.3 (1:2) 11.9±0.3 (2:1)		
Fe <sup>2+</sup>	7.9±0.1 (1:2)	8.3±0.1 (1:2)	5.9±0.2 (1:1) 10.4±0.2 (1:2)		
Co <sup>2+</sup>	5.7±0.3 (1:1) 9.8±0.3 (1:2)	<i>a</i>	6.6±0.2 (1:1) 11.5±0.2 (1:2)		<i>б</i>
Ni <sup>2+</sup>	<i>б</i>	<i>б</i>	11.2±0.4 (2:1) 6.0±0.2 (1:1) 10.7±0.4 (1:2)		<i>б</i>
Cu <sup>2+</sup>	5.1±0.1 (1:1) 9.9±0.1 (1:2)	<i>a</i>	6.6±0.1 (1:1)	<i>a</i>	5.1±0.2 (1:1) 9.7±0.1 (1:2)
Zn <sup>2+</sup>	4.4±0.1 (1:1)	<i>б</i>	7.7±0.2 (1:1) 13.3±0.3 (1:2)		<i>б</i>
Ag <sup>+</sup>	<i>б</i>	6.4±0.2 (1:1) 10.1±0.2 (1:2)	<i>б</i>	<i>a</i>	4.4±0.3 (1:1) 8.3±0.2 (1:2)
Cd <sup>2+</sup>	<i>б</i>	<i>a</i>	<i>б</i>	<i>a</i>	
Pb <sup>2+</sup>	4.9±0.1 (1:1)	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>б</i>

*a* – изменения в спектрах флуоресценции значительны, однако рассчитать величины констант устойчивости комплексов в рамках какой-либо модели комплексообразования не удалось; *б* – малые изменения в спектрах флуоресценции при добавлении солей не позволили определить состав комплексов и величины констант устойчивости.

В отличие от триазольных производных *n*-трет-бутилкаликс[4]арена, при добавлении солей Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Ag<sup>+</sup> и Pb<sup>2+</sup> к водно-ацетонитрильному раствору *n*-сульфокаликсарена **105** значительные изменения в спектрах флуоресценции (тушение) наблюдали только для перхлоратов меди(II) и серебра.

Сравнение спектров ЯМР <sup>1</sup>H свободных лигандов и их смесей с некоторыми солями свидетельствует об участии триазольных фрагментов исследованных соединений в связывании катионов, однако также не позволяет установить строение комплексов без привлечения результатов квантово-химического моделирования и рентгеноструктурных исследований.

Свойства гетеродитопных рецепторов **80–82**, содержащих одновременно триазольные и пептидные фрагменты, а также модельных сложноэфирных производных **39**, **68** и **71** исследовали методом УФ-спектрофотометрического титрования (табл. 5). В связи с тем, что для всех трех рецепторов **80–82** константы устойчивости удалось определить только для одноядерных медных и свинцовых комплексов, дальнейшие исследования рецепторной активности соединений **80–82** проводили в отношении только этих двух катионов.



Константы устойчивости ( $\log\beta$ ) одноядерных комплексов каликсаренов **80–82**, **39**, **68** и **71**; ацетонитрил/хлороформ (4:1); УФ-спектрофотометрическое титрование,  $c(L)$   $2\text{--}5 \times 10^{-5}$  М,  $25^\circ\text{C}$

Катион	Каликсарен					
	80	81	82	39	68	71
$\text{Cu}^{2+}$	$4.5 \pm 0.1$	$5.6 \pm 0.2$	$5.7 \pm 0.2$	$4.2 \pm 0.1$	$5.2 \pm 0.1$	$6.4 \pm 0.1$
$\text{Zn}^{2+}$	$4.7 \pm 0.1$	$5.3 \pm 0.1$	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>в</i>	<i>в</i>
$\text{Ni}^{2+}$	<i>b</i>	$4.9 \pm 0.1$	$4.9 \pm 0.1$	<i>в</i>	<i>в</i>	<i>в</i>
$\text{Pb}^{2+}$	$4.9 \pm 0.1$	$4.6 \pm 0.1$	$4.9 \pm 0.1$	<i>в</i>	<i>b</i>	<i>b</i>
$\text{Ca}^{2+}$	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>в</i>	<i>в</i>	$6.3 \pm 0.3$

*a* – рассчитать величины констант устойчивости удалось только для многоядерных комплексов и их смесей с одноядерными; *b* – изменения в спектрах поглощения значительны, однако рассчитать величины констант устойчивости комплексов в рамках какой-либо модели комплексообразования не удалось; *в* – малые изменения в спектрах поглощения при добавлении солей не позволили определить состав комплексов и величины констант устойчивости.

Анализ величин констант устойчивости комплексов с привлечением данных спектров ЯМР позволил предположить, что в одноядерных комплексах соединений **80–82** ион переходного металла локализован преимущественно в триазольных сайтах связывания, а ион свинца стабилизирован карбонильными группами пептидных заместителей.

Наличие от четырех до восьми асимметрических атомов углерода в каликсаренах **80–82** позволило использовать спектроскопию кругового дихроизма (КД) для более детального изучения комплексов этих соединений с  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$  (рис. 6). Данные спектров КД для бинарных смесей каликсаренов с солями  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$  подтвердили различия в окружениях этих двух ионов в комплексах с соединениями **80–82**.

Способность каликсаренов **80–82** образовывать двуядерные комплексы была оценена при изучении спектров КД тройных смесей каликсаренов с перхлоратами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$  в мольных соотношениях 1:1:1. Оказалось, что двуядерные комплексы образуют только каликс[4]арены **80** и **82**, а порядок прибавления солей может сильно менять состав смесей комплексов.

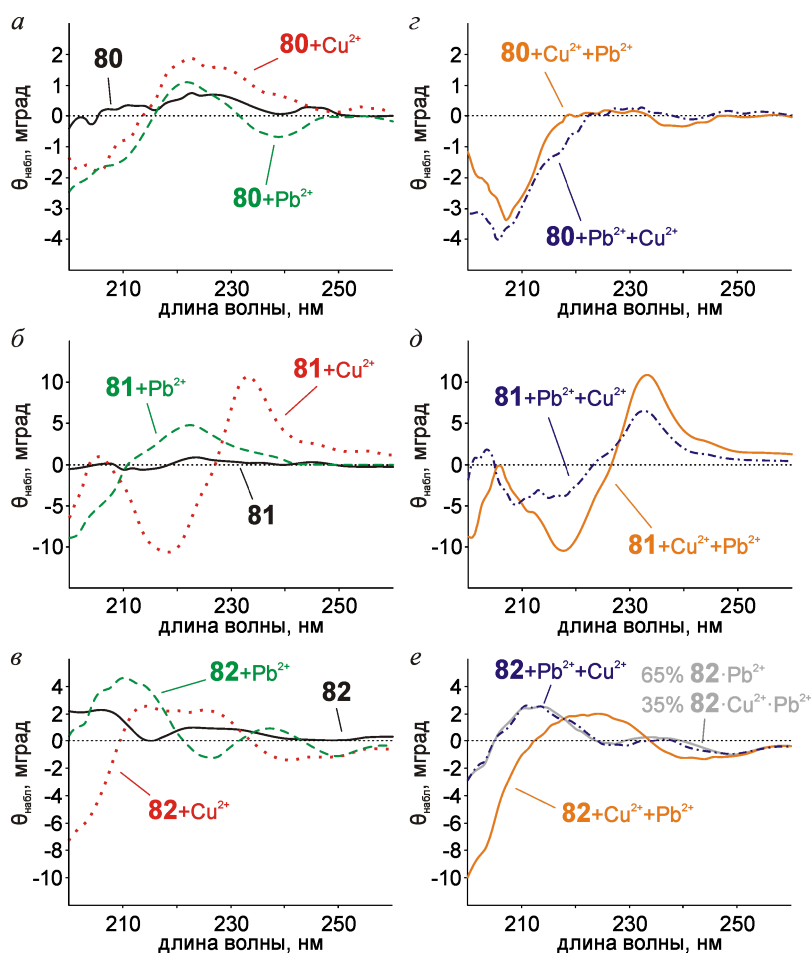
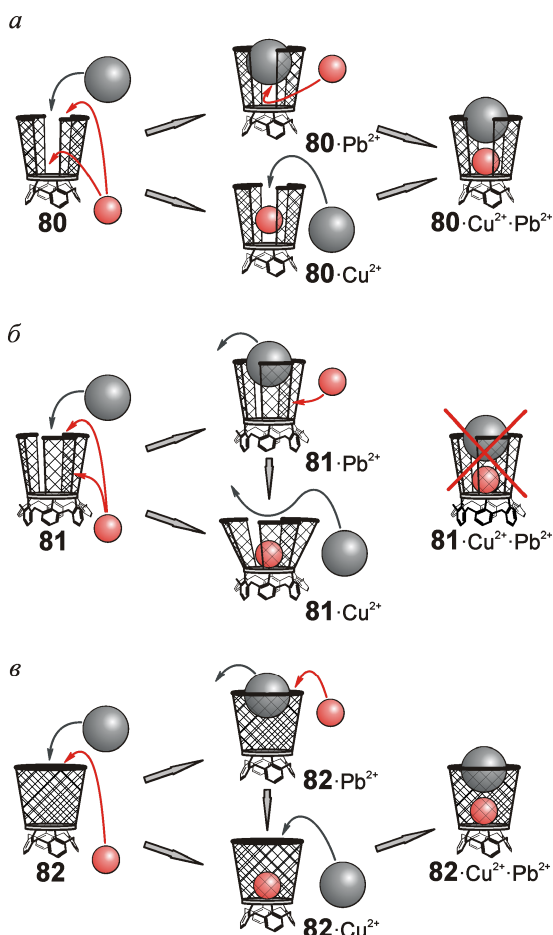


Рис. 6. Спектры кругового дихроизма (ацетонитрил,  $c(L)$   $1 \times 10^{-4}$  М,  $25^\circ\text{C}$ ) свободных рецепторов **80–82**, их бинарных эквимольных смесей с перхлоратами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Pb}^{2+}$  (а–в) и тройных эквимольных смесей (г–е).



**Рис. 7.** Модели рецепторной активности соединений **80** (а), **81** (б) и **82** (в) в отношении ионов  $\text{Cu}^{2+}$  (шары меньшего размера) и  $\text{Pb}^{2+}$  (шары большего размера).

Согласно данным спектров КД, каликсарены **80**, **81** и **82** демонстрируют три разных варианта рецепторной активности в отношении пары катионов  $\text{Cu}^{2+}/\text{Pb}^{2+}$ . Для их визуализации использованы модели «корзин» и «шаров», представленные на рис. 7. За счет тесного взаимного расположения заместителей на нижнем ободе тетра(триазол) **82** можно представить как «корзину» с непрерывными «стенками». В рамках этой же модели стенки корзины бис- и трис(триазолов) **80** и **81** прерывисты. Добавленный вторым катион может попасть в корзину каликсарена **80** либо через ее верх, либо через стенку и образовать двуядерный комплекс  $80 \cdot \text{Cu}^{2+} \cdot \text{Pb}^{2+}$  при любом порядке прибавления солей (рис. 7а). В случае трис(триазола) **81** ион  $\text{Pb}^{2+}$  в одноядерном комплексе локализован у верха корзины, а добавленный вторым ион  $\text{Cu}^{2+}$  может попасть внутрь корзины через ее стенку, образовать более прочный комплекс в триазольном рецепторном сайте и вытеснить ион  $\text{Pb}^{2+}$  из амидного сайта при пространственной реорганизации лиганда (рис. 7б); при обратном порядке прибавления солей ион свинца

не может быть эффективно стабилизирован удаленными друг от друга пептидными заместителями, и двуядерный комплекс не образуется. Единственный путь, которым добавленный вторым ион может попасть в корзину тетра(триазола) **82** – ее верх. В комплексе  $82 \cdot \text{Cu}^{2+}$  ион меди локализован у дна корзины, и ион  $\text{Pb}^{2+}$  может беспрепятственно занять свое положение у ее верха при образовании двуядерного комплекса  $82 \cdot \text{Cu}^{2+} \cdot \text{Pb}^{2+}$  (рис. 7в). При обратном порядке прибавления солей происходят частичное разрушение комплекса  $82 \cdot \text{Pb}^{2+}$ , локализация  $\text{Cu}^{2+}$  у дна корзины и лишь затем – образование двуядерного комплекса.

Таким образом, полученные в работе каликсарены **80–82** способны к сложным супрамолекулярным взаимодействиям с парами катионов. При этом триазольные фрагменты являются ключевыми структурными элементами соединений – одновременно выполняют функции линкеров и проявляют собственную рецепторную активность.

На заключительном этапе работы изучена способность триазолсодержащих каликсаренов образовывать комплексы с ионами  $\text{Cu}^+$ . Количественно рецепторную активность каликсареновых триазольных производных в отношении ионов  $\text{Cu}^+$  не удалось оценить ни при флуориметрическом, ни при спектрофотометрическом титровании – во всех случаях в спектрах наблюдали лишь очень небольшие изменения интенсивностей полос. Поэтому такие комплексы

получали препаративно из триазолсодержащих каликсаренов или непосредственно в реакциях CuAAC из пропаргилированных каликсаренов и азидов в присутствии избытка медного катализатора. Сигналы в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  комплекса на основе тетра(триазола) **70** смещены по сравнению с сигналами в спектре свободного лиганда, однако полученные данные не позволяют сделать вывод о строении этого комплекса.

При исследовании медных комплексов водорастворимых триазолсодержащих *n*-сульфокаликс[4]аренов были получены неожиданные и интересные результаты. Так, спектр ЯМР  $^1\text{H}$  раствора медного комплекса каликсарена **104**, полученного в реакции пропаргилового эфира **98**, бензилазида и  $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ , в  $\text{D}_2\text{O}$  (рис. 8б) по количеству и характеру сигналов драматически отличается от спектра водного раствора каликсарена **104** (рис. 8а).

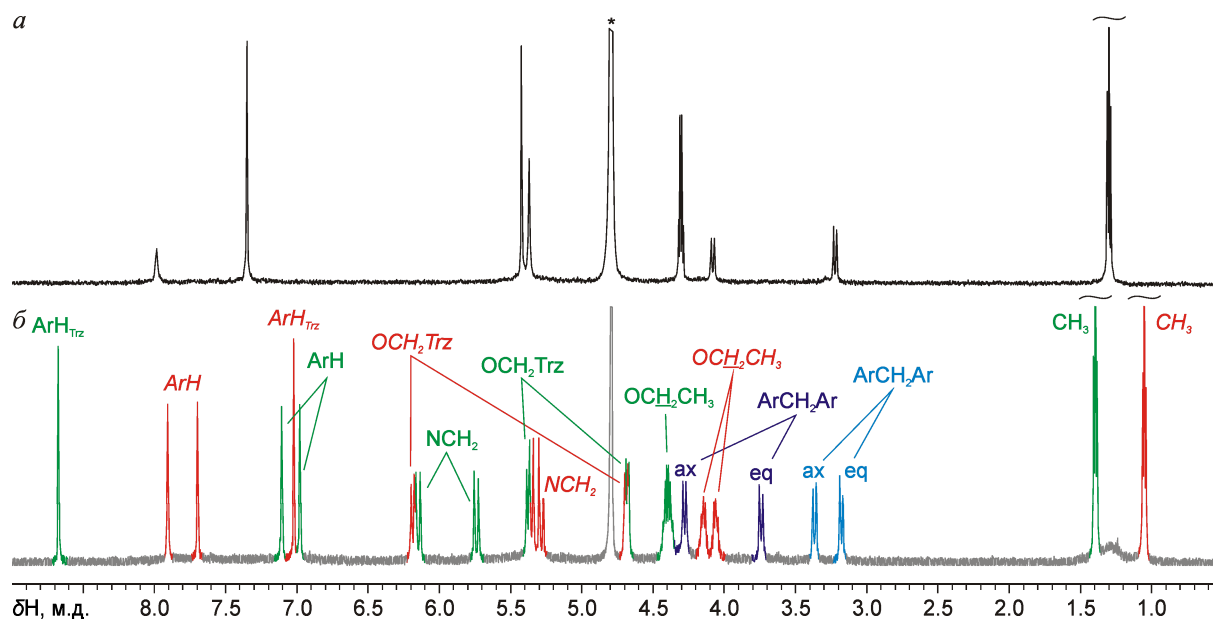


Рис. 8. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 600 МГц) соединения **104** (а) и его медного комплекса (б).

С использованием двумерных корреляционных спектров ЯМР было установлено, что в комплексе каликсарен **104** имеет симметрию  $C_2$  и состоит из чередующихся триазолсодержащих ароматических фрагментов двух типов, находящихся в медленном обмене (в шкале времени ЯМР). Такое строение могут иметь комплексы, координационное окружение металла в которых представлено на рис. 9. Однако установить строение комплекса на основе полученных данных (включая данные спектров DOSY) не удалось. Аналогичные спектры ЯМР  $^1\text{H}$  были получены для водных растворов комплексов *n*-сульфокаликсаренов **103** и **105** с ионами меди(I).

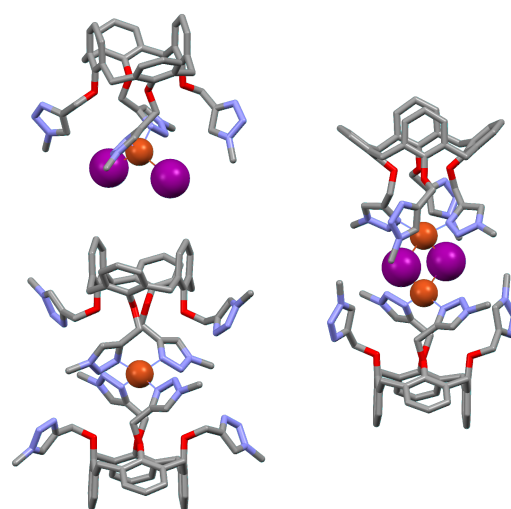
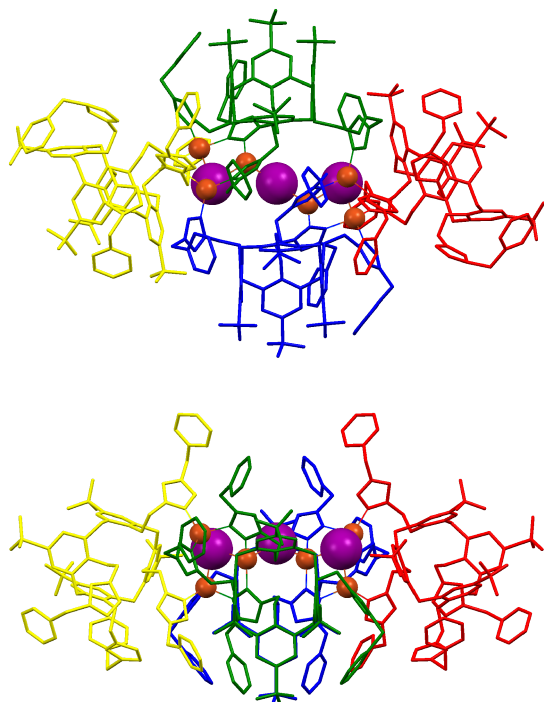
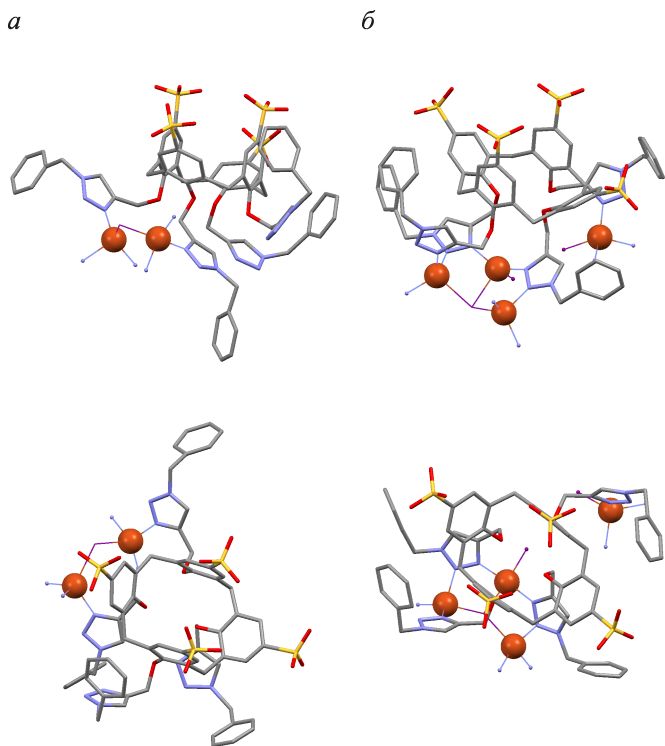


Рис. 9. Варианты координационного окружения ионов меди(I) в комплексах с каликсаренами, содержащими четыре триазольных фрагмента на нижнем ободе.



**Рис. 10.** Молекулярная структура комплекса *n*-сульфокаликс[4]арена **103** с CuI в двух проекциях; разупорядоченные атомы натрия и молекулы растворителей не показаны.



**Рис. 11.** Разные молекулы каликсарена (каждая в двух проекциях) и связанные с ними атомы меди в кристаллах комплекса тетра(триазола) **103** с CuI.

При медленном выпаривании растворителей (диоксан, вода) из реакционной смеси по окончании синтеза медного комплекса *n*-сульфокаликс[4]арена **103**, содержащего на нижнем ободе четыре 1-бензил-4-триазолилметильные группы, был обнаружен кристалл, для которого удалось получить набор дифракционных отражений и, в результате, определить молекулярную структуру комплекса (рис. 10).

В кристалле четыре молекулы каликсарена **103** образуют супрамолекулярные агрегаты с кластером Cu<sub>6</sub>I<sub>3</sub>. Атомы меди стабилизированы атомами йода и триазольными гетероциклами каликсарена **103** и не образуют связей с сульфогруппами. Агрегаты имеют симметрию C<sub>2</sub> с поворотной осью второго порядка, проходящей через центральный атом йода. Моноклинная центрированная элементарная ячейка содержит восемь единиц супрамолекулярного агрегата и имеет объем ~50 000 Å<sup>3</sup>.

В состав супрамолекулярного агрегата входят молекулы тетра(триазола) **103** двух типов (рис. 11). Молекулы первого типа принимают участие в связывании двух атомов меди двумя триазольными фрагментами нижнего обода (рис. 11а). В молекулах второго типа все четыре триазольных фрагмента образуют координационные связи с четырьмя атомами меди (рис. 11б), причем два триазольных фрагмента образуют по одной координационной связи Cu–N(3), а два других – по две координационные связи Cu–N(3) и Cu–N(2). Все атомы меди имеют характерное для Cu<sup>+</sup> близкое

к тетраэдрическому окружение, образованное триазольными атомами азота каликсаренов и атомами йода.

Сведения, полученные из кристаллографических баз данных, подтверждают, что представленная структура – первый пример комплекса *n*-сульфокаликсарена, в котором ион переходного металла стабилизирован не сульфонатными/карбоксилатными атомами кислорода, а *N*-гетероциклическими функциональными заместителями на нижнем ободе молекулы.

## ВЫВОДЫ

1. Изучены реакции CuAAC пропаргилированных по нижнему ободу каликсаренов с азидами. В результате получена широкая серия новых триазольных производных каликсаренов, содержащих флуорофорные и дополнительные рецепторные группы.
2. Обнаружена беспрецедентная селективность протекания реакций CuAAC между пропаргилированными каликсаренами и азидами, взятыми в недостатке: при отсутствии конформационных ограничений в реакции с азидами в первую очередь вступают все доступные ацетиленовые группы одной молекулы.
3. Исследованы (экспериментально и теоретически) наиболее вероятные причины селективного протекания реакций CuAAC с участием пропаргилированных каликсаренов. Установлено, что каликсарены, содержащие одновременно ацетиленовые и триазольные фрагменты, не являются каталитически активными интермедиатами при образовании олиготриазольных производных. Предложен и использован для интерпретации экспериментальных данных способ оценки эффективности внутримолекулярного переноса реакционного центра в ходе каскада реакций CuAAC, определяющего селективность процесса.
4. Разработан новый, эффективный и универсальный, способ химической модификации водорастворимых *n*-сульфокаликсаренов, включающий пропаргилирование гидроксильных групп на нижнем ободе и введение полученных ацетиленовых производных в реакции CuAAC с различными азидами. Получена серия триазольных производных *n*-сульфокаликсаренов, содержащих флуорофорные и рецепторные группы.
5. В результате исследований ионофорной активности синтезированных соединений выявлена способность олиготриазольных сайтов каликсаренов связывать катионы переходных металлов и свинца. Показано, что триазольные фрагменты в молекулах каликсаренов могут функционировать в составе гетеродитопных рецепторов и обуславливать их различную активность при взаимодействии с парами катионов.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. **Gorbunov A.**, Cheshkov D., Kovalev V., Vatsouro I. Copper(I)-catalyzed cycloaddition of azides to multiple alkynes: a selectivity study using a calixarene framework // Chemistry – A European Journal. – 2015. – V. 21. – № 26. – P. 9528-9534.
2. **Gorbunov A.**, Sokolova N., Kudryashova E., Nenajdenko V., Kovalev V., Vatsouro I. Chiral heteroditopic baskets designed from triazolated calixarenes and short peptides // Chemistry – A European Journal. – 2016. – V. 22. – № 35. – P. 12415-12423.
3. **Gorbunov A.**, Vatsouro I., Sokolova N., Nenajdenko V., Kovalev V. Peptidocalixarenes bearing triazole units at narrow rim. 6<sup>th</sup> International Symposium “Supramolecular Systems in Chemistry and Biology”, Strasbourg, France, September 5-8, 2012, PO21.
4. Vatsouro I., **Gorbunov A.**, Kovalev V. Unexpected selectivity of CuAAC with propargylated calixarenes. 6<sup>th</sup> International Symposium “Supramolecular Systems in Chemistry and Biology”, Strasbourg, France, September 5-8, 2012, PO60.
5. **Gorbunov A.**, Cheshkov D., Kovalev V., Vatsouro I. Propargylated calixarenes in CuAAC reactions. 12<sup>th</sup> International Conference on Calixarenes “Calix 2013”, St. John's, Newfoundland and Labrador, Canada, July 14-17, 2013, P24.
6. Drigo N., **Gorbunov A.**, Kovalev V., Vatsouro I. Triazole-containing calixarenes bearing picolyl functionalities. 13<sup>th</sup> International Conference on Calixarenes “Calix 2015”, Giardini Naxos, Italy, July 5-9, 2015, P75.
7. Kozyulina A., **Gorbunov A.**, Kovalev V., Vatsouro I. p-Sulfonatocalixarenes: an extended functionalization at narrow rim. 13<sup>th</sup> International Conference on Calixarenes “Calix 2015”, Giardini Naxos, Italy, July 5-9, 2015, P18 (FP5).